FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

N° 783

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

PERETTI Yves

Né le 4 Juillet 1936, à Constantine (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

TRAITEMENT D'ATTAQUE DES SYPHILIS RÉCENTES PAR L'ASSOCIATION SPIRAMYCINE - PÉNICILLINE - BISMUTH

Président : Monsieur F. P. MERKLEN, Professeur

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

par

PERETTI Yves

Né le 4 Juillet 1936, à Constantine (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

TRAITEMENT D'ATTAQUE DES SYPHILIS RÉCENTES PAR L'ASSOCIATION SPIRAMYCINE - PÉNICILLINE - BISMUTH

Président : Monsieur F. P. MERKLEN, Professeur

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1965

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534905_0054

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : ..... Gaston CORDIER

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Paul CASTAIGNE

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)

MM.

Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétric.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	(KELLERSHOHN (L.)
	(GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Pitié	CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)

MM.

Cliniques médicales
(Broussais ..... MILLIEZ (P.)
(Broussais ..... LENEGRE (J.)
(Cochin ..... BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
(Lariboisière ..... SEZE (S. de)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque ..... LACOMME (M.)
(Foch (Suresnes) ..... MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... RENARD (G.)
- - (Cochin) ..... OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)

MM.

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique ..... PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale ..... DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales ..... POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopéd. ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... N...

b)- Professeurs à titre personnel :

MM.

Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
Médecine ..... (AZERAD (E.)
(BOUR (H.)
(LAMBLING (A.)
(LHERMITTE (F.)
(PEQUIGNOT (H.)
(PERRAULT (M.)
(SIGUIER (F.)
(WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie ..... MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie ..... KREIS (B.)
Rhumatologie ..... DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie ..... (CABROL (C.)
(COUINAUD (C.)
(GILLOT (C.)
(HUREAU (J.)
Anatomie pathologique ..... (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
(Pr. s. ch.
(ABELANET (R.)
(CHOMETTE (G.)
(GOUYGOU (Ch.), Pr.s.ch.
(NEZELOFF (Ch.)
(ORCEL (L.)
(PAILLAS (J.)

MM.

Anesthésiologie	(N. du BOUCHET (Mme) (KERN (E.) (VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.), Pr.s.ch. (CHRISTOL (D.) (DAGUET (G.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	(BAULIEU (Et.), M.conf. (BOURILLON (R.) (CARTIER (P.), Pr.s.ch. (CORNILLOT (P.) (DREYFUS (J.-Cl.) (GONNARD (P.) (JEROME (H.) (KRUH (J.) (LEGRAND (J.-Cl.) (NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	(BENHAMOU (J.-P.) (BOIVIN (P.) (HARTMANN (L.) (Pr.s.ch.
Carcinologie	(BOIRON (M.) (DENOIX (P.) (MATHE (G.) (SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.) (HEWITT (J.) (TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	(HEITZ (F.), (M. Conf.
Embryologie	(LEDOUX-LEBARD (G.) ROUX (Ch.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)

MM.

Histologie	(COUJARD (R.), Pr.s.ch. (DA LAGE (MAROIS (M.) (RACADOT (J.) (SCHRAMM (B.)
Hydrologie	(BESANÇON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène	(BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (ROUSSEL (A.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	(DUPONT (V.) (LISSAC (J.) (RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	(ANTOINE (B.) (CROSNIER (J.) (RICHET (G.) (SEBAOUN (J.)
Médecine légale	(BOURGUIGNON (A.) (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	(CAMBIER (J.) (CATHALA (H.) (ESCOUROLLE (R.) (GAUTIER (J.-Cl.) (LAPRESLE (J.) (LEREBOULLET (J.) (PICHOT (P.) (TARDIEU (G.)
Obstétrique	(GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (LEWIN (D.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (TCHOBROUTSKY (Mme C.) (THOYER-ROZAT (J.)

MM.

Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.)
	BREGEAT (P.)
	DUBOIS (A.)
	FONTAINE (Mme M.)
	SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.)
	MAURER (P.)
	MEARY (R.)
	POSTEL (M.)
	RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
	PIALOUX (P.)
	SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.)
	HO THI SANG (Mlle)
	LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J.-J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	GAUDART d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J.-N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)

MM.

Pathologie exotique ..... SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale .....
(BERTHAUX (P.)
(COTTENOT (Fr.)
(LOEPER (J.),Pr.s.ch.
(MAURICE (J.)
(MIKOL (Cl.)
(PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale .....
(ACAR (J.)
(AUQUIER (L.)
(AUSSANNAIRE (M.)
(BEAUMONT (J.-L.)
(BERNIER (J.-J.)
(BOUVIER (J.)
(BOUVRAIN (Y.)
(BRISSAUD (H.)
(BROCARD (H.)
(BUGE (A.)
(CANIVET (J.)
(CARLOTTI (J.)
(CATINAT (J.)
(CHRETIEN (J.)
(CLOAREC (M.)
(COBLENTZ (B.)
(CONTAMIN (F.)
(COURY (C.)
(DEBRAY (J.)
(ETIENNE (J.-P.)
(FREZAL (J.)
(FRITEL (D.)
(FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
(GRIVAUX (M.)
(HAZARD (J.)
(HENNEQUET (A.)
(HIMBERT (J.)
(HOUSSET (E.)
(LAGRUE (G.)
(LESOBRE (R.)
(LEVEQUE (B.)
(MACREZ (C.)
(MOREAU (L.)
(NENNA (A.)
(NICK (J.)
(POULET (J.)

MM.

Pathologie médicale ..... (ROYER (P.)
(TCHERDAKOFF (Ph.)
(THIBAULT (Ph.)
(TOURNEUR (R.)
(VILLIAUMEY (J.)
(WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-Puériculture ..... (ALAGILLE (D.)
(ALISON (J.)
(CANLORBE (P.)
(GORIN (R.)
(LAFOURCADE (J.)
(LEPERCQ (G.)
(LESTRADET (H.)
(MALLET (R.)
(MANDE (R.)
(MINKOWSKY (A.)
(MOZZICONACCI (P.)
(POLONOVSKI (C.)
(REY (J.)
(RIBIERRE (M.)
(ROSSIER (A.)
(VIALATTE (J.)

Pharmacologie ..... (BOISSIER (J.)
(LECHAT (P.)

Physiologie ..... (BARRES (G.)
(DURAND (J.)
(GIRARD (Fr.), M.Conf.
(HUGELIN (A.)
(LAURENT (D.)
(SCHERRER (J.),Pr.s.ch.
(VASSEUR (B.)

Physique médicale ..... (CHANTEUR (J.)
(COURSAGET (J.)
(GREMY (F.), M. Conf.
(MILHAUD (G.)
(PAGES (J.-Cl.)
(PELLERIN (P.)
(ROUCAYROL (J.-C.),Pr.s.ch.
(TUBIANA (M.), M. Conf.

Pneumo-phtisiologie ..... (DECROIX (G.)
(ISRAEL (L.)
(MEYER (A.)
(RENAULT (P.)
(SORS (Ch.)

MM.

Psychiatrie infantile	(DENIKER (P.) (DUCHE (D.) (FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	(DUBOST (J.) (LEFEBVRE (J.) (MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	(CAUHEPE (J.) (CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.),M.C.Agr. (CREPY (Cl.) (FLEURY (R.) (GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) (FOUET (P.) (LABET (R.) (MARCHE (J.)
Urologie	(AUVERT (J.) (MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	(RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.) (MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHÉS DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.), Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... Mlles DUMAITRE (P.),
LE NOIR (G.)
QUIEVREUX (E.)

Bibliothécaires ..... Mmes CONTET (J.)
FORGET (F.)
Mlle LAURENT (H.)
Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

En bien faible hommage de
mon amour.

A MON FILS

A MES PARENTS

Je vous dédie cette thèse en gage de tendresse et de reconnaissance.

A MES BEAUX-PARENTS

Je les remercie de l'intérêt qu'ils n'ont jamais cessé de me porter.

Qu'ils veuillent accepter le témoignage de ma grande affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. P. MERKLEN

En témoignage de profonde
gratitude pour l'honneur
qu'il nous a fait d'accepter
la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR Cl. MIKOL

En hommage de reconnaissance pour l'extrême indulgence qu'il a eue à mon égard.

A MONSIEUR M. RENOUX

TRAITEMENT D'ATTAQUE DES SYPHILIS RECENTES

PAR L'ASSOCIATION

SPIRAMYCINE - PENICILLINE - BISMUTH

****

INTRODUCTION

Depuis l'introduction de la pénicilline, dont l'activité sur le tréponème est remarquable, le traitement de la syphilis est en continuel remaniement. Bien que la pénicilline soit et reste le meilleur antibiotique à action antitréponémique, toute une gamme d'antibiotiques a été expérimentée, soit dans le but de suppléer la pénicilline, quand cet antibiotique est mal supporté, notamment en cas d'allergie, soit dans le but d'éviter une réaction d'Herxheimer clinique et locale associée à une réaction fébrile en rapport avec l'activité de l'antibiotique.

En effet, dès son utilisation (1943) de façon isolée dans le traitement de la syphilis, a été signalée la possibilité d'une réaction d'Herxheimer apparaissant après la première injection, puis la gravité de telles réactions au cours des syphilis congénitales, viscérales, cardio-vasculaires et nerveuses. Pour éviter ces réactions survenant aussi bien au cours des syphilis récentes que tardives où elles sont pour ces dernières gravissimes, de nombreux auteurs ont préconisé des méthodes thérapeutiques variées, dans le but de les atténuer :
M. BOLGERT, par des injections de cyanure de mercure suivies de petites doses initiales de pénicilline ;
P. JOULIA et ses collaborateurs, par la prescription d'antihistaminiques durant la cure de pénicilline ;
P. de GRACIANSKY et Ch. GRUPPER, par la corticothérapie, en administrant de la cortisone ; F.P. MERKLEN, par l'association à la pénicilline d'un autre antibiotique fungique moins actif (ainsi, la thèse de A.R.A.

VISEUX de 1954, portant sur l'association oxytétracycline, et celle de Cl. BARBIER de 1958, portant sur l'association spiramycine - pénicilline).

A partir de 1951, des essais de traitement de syphilis précoces furent entrepris avec de nombreux antibiotiques fungiques sans association à la pénicilline. Ils portent sur la chlortétracycline, l'oxytétracycline, la tétracycline, l'érythromycine, le chloramphénicol, la spiramycine, la diméthylchlortétracycline, la bacytracine, la tyrothricine, la carbomycine, la cathomycine et la magnamycine, la novobiocine, et récemment sur la synnématine B, la quémicétine, l'acromycine, l'ilosone, l'albamycine, la lédermycine, la réverine et la velamycine.

En 1965, la syphilis est toujours d'actualité, puisque, depuis 1955, de nombreux syphiligraphes français et étrangers attirent notre attention sur la recrudescence progressive des syphilis récentes. Ce problème épidémiologique, rapporté par E. CALAS, J. BONNET et A. FLORENS (Journées nationales de Dermatologie et Syphiligraphie de Marseille, Octobre 1964), apparaît comme très inquiétant, puisque cette recrudescence de la syphilis se rencontre dans le monde entier, mais surtout en Europe et plus particulièrement en France. Les chiffres déclarés en 1962, 1963 et 1964 rejoignent ceux d'avant la guerre de 1939-1940 : 4.764 cas de syphilis primo-secondaire en France en 1963, alors qu'en 1965 1.156 cas seulement ont été déclarés. La syphilis reste donc toujours un grave fléau, malgré le succès toujours aussi éclatant de la pénicilline. Ainsi, malgré "la révolution" apportée par cette dernière, l'essai de nouveaux antibiotiques à action antitréponémique mérite un intérêt certain.

Ce travail comporte quatre parties :

Dans les deux premiers chapitres, sont rappelés les résultats obtenus avec la pénicilline et les autres antibiotiques introduits dans le traitement d'attaque des syphilis primo-secondaires. Le troi-

sième chapitre fera une grande place à la spiramycine expérimentée en vénérologie. Dans le quatrième chapitre, sont rapportés les résultatsvéloignés d'un traitement d'attaque des syphilis récentes par l'association spiramycine-pénicilline, grâce à l'étude des dossiers de deux années (1959-1960), étude portant sur la recherche des réactions d'Herxheimer ou d'autres incidents secondaires au traitement et sur l'évolution de la négativation des réactions sérologiques. Ce travail a pu être mené à bien grâce à l'obligeance du Pr. F.P. MERKLEN qui a mis à notre disposition les dossiers des malades traités au Pavillon Brocq, à Saint-Louis.

Chapitre I

MODALITE DE TRAITEMENT D'ATTAQUE DES SYPHILIS PRECOCES PAR LA PENICILLINE

Avant la découverte de la pénicilline, le traitement arséno-bismuthique, malgré ses inconvénients et ses dangers, était, par beaucoup, considéré comme le meilleur. Son efficacité était prouvée par les statistiques de A. SEZARY et P. GALMICHE et de R. DEGOS et ses collaborateurs.

MAHONEY, BURNOLD et A. HARRIS, en 1943, introduisirent la pénicilline dans le traitement de la syphilis. Connue en France en 1945, elle y est accueillie avec un certain scepticisme (Réunion dermatologique de Strasbourg, 1945). Pourtant, elle devient très vite la thérapeutique majeure de la syphilis, grâce à son indiscutable efficacité, sa rapidité d'action, sa simplicité d'emploi et la rareté des accidents qu'elle provoque, comparativement au traitement arsenical. Cependant, après 19 ans, les syphiligraphes ne sont pas parvenus encore à se mettre d'accord sur son meilleur mode d'emploi et sa posologie. En effet, les schémas d'utilisation sont nombreux, variés, avec les différents types de pénicilline. Un rapport de l'O.M.S. (1954) en chiffre 294. Ces divergences proviennent de l'impossibilité de définir les critères de guérison de la syphilis.

Avant d'indiquer schématiquement les diverses techniques de traitement, leurs résultats et les incidents occasionnés par la pénicilline, il paraît indispensable de rappeler les différentes formes de pénicillines utilisées.

- Les pénicillines simples (pénicilline G), nécessitant plusieurs injections durant le nychtémère.

- Les pénicillines retard sous forme de :

  . Pénicilline P.A.M. (Flocilline), qui est un procaïnate de pénicilline G associé à 2 % de monostéarate d'alumine.

  . Benzathine-pénicilline (Extencilline).

  . Pénicilline mixte (Extencilline-bipénicilline).

  . Bipénicilline (Pénicilline G et Benzyl-pénicillicate de procaïne).

  . Bénéthamine pénicilline et potassium pénicilline (Biclinocilline).

1°)- DIFFERENTES TECHNIQUES DE TRAITEMENT.

La pénicilline ordinaire ou les différentes formes de pénicilline retard sont utilisables, soit isolément en cures courtes ou en cures prolongées, soit en association avec des cures de bismuth oléosoluble.

1- Pénicilline seule en cures courtes.

(En Amérique, THOMAS et Ch. REIN ; P. JOULIA et ses collaborateurs, P. de GRACIANSKY et Ch. GRUPPER à Paris).

Ce mode de thérapeutique a subi quelques modifications au cours des années. De 1948 à 1952, P. de GRACIANSKY et Ch. GRUPPER conseillent l'administra-

tion d'une pénicilline retard à raison de 3 injections intra-musculaires hebdomadaires de 1.500.000 à 3.000.000 d'unités pour une dose totale de 6.000.000 à 9.000.000 d'unités. Depuis 1952, ils pratiquent une administration unique de pénicilline retard (3 millions de P.A.M. ou 2 millions 400.000 unités d'extencilline), répartie en 2 injections simultanées, associée à 25 mg d'acétate d'hydrocortisone.

En 1959, ces auteurs obtiennent avec leur traitement, chez 132 malades suivis de 1 à 7 ans après étude de la négativation de la sérologie classique et du test de Nelson, 84 % de succès, parmi lesquels 20 sujets qui conservent une sérologie positive avec taux bas de réagines (5 sur 43 syphilis primaires et 15 sur 75 syphilis secondaires); huit malades eurent une réinfection (une double réinfection chez deux d'entre eux).

2- Pénicilline seule en cure prolongée.

Ce traitement fut inauguré en 1947, par M. BOLGERT et G. LEVY. Après 3 injections quotidiennes intra-veineuses de cyanure de mercure, ils administrent successivement, les 3 premiers jours, 200.000, 300.000, 500.000 unités de pénicilline aqueuse ; puis, les 14 jours suivants, de la même pénicilline, 500000 unités matin et soir. Le traitement dure ainsi 20 jours.

Une de leurs statistiques (1957) porte sur 306 malades, après un recul de 9 ans et demi. Ils notent 95 % de succès (en tenant compte des 43 malades perdus de vue), après étude de la sérologie classique et du test de Nelson. Ces résultats se montrent très supérieurs à ceux des statistiques américaines, qui affirment un pourcentage de succès variant de 21 % à 93,8 %, selon les auteurs et les modalités de traitement.

La plupart des statistiques s'accordent pour démontrer que, lors de l'utilisation de la pénicilline seule, le taux des réinfections est considérable. Pour Ch. REIN, la pénicilline "seule est le médicament d'élection"; les thérapies associant bismuth ou arsenic semblent être d'efficacité douteuse. Les auteurs américains admettent, certes, un pourcentage d'échecs de 10 à 15 % après recul de 3 ans, mais cela leur paraît compensé par la simplicité du traitement, sa grande tolérance et l'absence de tout accident grave.

3- L'association pénicilline-bismuth.

Celle-ci est utilisée par beaucoup de syphiligraphes français. Le traitement comporte une série de 10.000.000 à 15.000.000 d'unités de pénicilline généralement en véhicule retard, puis, après un délai de 15 à 30 jours, une série de 15 à 20 injections bihebdomadaires d'un bismuth liposoluble, puis ultérieurement cures bismuthiques, séparées par des intervalles croissants, pendant 1 à 4 années, selon les auteurs.

Une statistique (1957) de R. DEGOS et G. EBRARD porte sur 314 malades atteints de syphilis récente, dont un nombre à peu près égal traités, les uns par une cure isolée de pénicilline, les autres par l'association pénicilline bismuth pendant 2 à 4 ans. Les syphilis primaires présérologiques gardent une séronégativité totale, aussi bien après une cure unique et isolée de pénicilline qu'après l'association. Les syphilis primaires séro-positives traitées par pénicilline-bismuth donnèrent 95 % de séro-négativité totale et persistante.

La pénicilline isolée en une cure donne 78 % de séro-négativité totale et persistante, quel que soit le type de pénicillines employées. Pour les syphilis séro-positives récentes après pénicilline isolée, le pourcentage de réinfection fut de 7 %, alors qu'il ne fut que de 1 % après pénicilline -

bismuth. Toutefois, ces auteurs ne précisent pas si la séro-négativité concerne uniquement les réactions classiques ou aussi le test de Nelson.

2°)- INCIDENTS DUS AU TRAITEMENT.

Les accidents occasionnés par le traitement pénicilliné sont heureusement peu fréquents et exceptionnellement graves au cours des syphilis primo-secondaires. Les réactions d'Herxheimer générales et locales sont communes à toute thérapeutique syphilitique débutante, mais particulièrement fréquentes avec la pénicilline. Pour G. GARNIER (Vie Médicale, Mars 1963), il semble que l'on ait exagéré la fréquence et la gravité des réactions d'Herxheimer, en ce qui concerne les syphilis récentes ; une de ses statistiques, portant sur 226 cas traités par la pénicilline type P.A.M., rapporte 72 cas de réactions, soit 31,8 %, résultats proches de ceux de FARMER (41 % pour 939 patients, en 1948).

Les pénicillines retard peuvent provoquer des réactions locales à type de nodules douloureux, d'érythème, d'urticaire et d'eczéma, ainsi que de grands chocs anaphylactiques avec collapsus. Cette dernière manifestation semble n'être pas toujours imputable à l'antibiotique lui-même, mais à la procaïne.

De nombreux auteurs préconisent des méthodes thérapeutiques variées pour éviter ou atténuer ces réactions :

- Injections de cyanure de mercure, suivies de petites doses initiales de pénicilline (M. BOLGERT) ;
- Antihistaminiques (P. JOULIA) ;
- Corticothérapie (P. de GRACIANSKY et Ch. GRUPPER) ;
- Antibiotiques (F.P. MERKLEN).

Malgré l'action indéniable de la pénicilline

dans le traitement des syphilis récentes, l'intérêt d'autres médications antisyphilitiques, même moins actives, mérite notre attention.

Chapitre II

LES AUTRES ANTIBIOTIQUES DANS LE TRAITEMENT D'ATTAQUE DES SYPHILIS PRECOCES

1°)- LA CHLORTETRACYCLINE (AUREOMYCINE).

R.A. NELSON est le premier à étudier, in vitro, l'effet immobilisant de la chlortétracycline. Celui-ci n'est que le 1/1.000 de celui de la pénicilline.

Puis, les travaux de Th. TURNER (1954), de C. LEVADITI et de A. VAISMAN (1955) concluent à des propriétés tréponémicides incontestables, toutefois moins importantes que celles retrouvées avec le bismuth, l'arsenic et la pénicilline, et révèlent une certaine intolérance digestive à cette nouvelle médication.

A.J.P. CARTEAUD (Thèse de Paris, 1954) relève 369 cas de syphilis traitées par la chlortétracycline. Il rapporte les publications portant sur un très grand nombre de malades, celles de J. RODRIGUEZ et de ses collaborateurs (101 cas) et de S. OLANSKY (108 cas).

Le travail de J. RODRIGUEZ porte donc sur 101 malades, tous en phase secondaire, avec ultra positif. Tous reçoivent 2 g comme dose initiale, répétée 4 heures plus tard, et suivie de la prise de 1 g toutes les 4 heures ; au total, 70 g en 3 jours.

Le temps moyen de disparition des tréponèmes est de 39 heures. En ce qui concerne le temps de négativation de la sérologie : 70 % de malades ont présenté une séro-négativité au bout de 15 mois, 65 % en moins de 3 mois, 50 % en moins de 6 mois. Il note 4 échecs cliniques, 4 échecs sérologiques et 1 réinfection. Il y eut 16 % de réaction d'Herxheimer fébrile, aucune réaction focale, 3 % de fièvre médicamenteuse, 72 % de troubles digestifs à type de nausées.

Il conclut à une efficacité comparable à celle de la pénicilline.

Les résultats des publications de S. OLANSKY et de ses collaborateurs (1950) reposent sur 108 des 113 malades traités par des doses variant de 30 à 240 mg. La durée du traitement fut de 4 à 8 jours. Le traitement de 4 jours n'apporte qu'un très faible nombre de réactions sérologiques négatives. Ils préconisent le traitement de 8 jours qui leur donne des résultats satisfaisants. Cinq malades présentèrent des troubles digestifs à type de nausées, vomissements et diarrhée. Les réactions d'Herxheimer furent très rares.

L. PERIN, J.F. VIEU et M. DUCOURTIOUX (1952) : 3 cas de syphilis récente traitée par une cure unique de chlortétracycline avec résultats rapportés en 1954, après un recul de 14 à 26 mois. Pour mieux juger de l'action du produit, les malades, pendant cette période, sont laissés sans aucune autre médication. La posologie fut la suivante : 24 g pendant 12 jours, à raison de 2 g par jour. Sur les 3 cas, un fut perdu de vue. Des 2 autres cas, il s'agissait : l'un d'une syphilis primaire, l'autre d'une syphilis secondaire. Pour la syphilis secondaire, les lésions cliniques disparaissent en 15 jours ; la sérologie se négative dans un délai de 5 à 6 mois, avec une repositivité passagère vers le 7me et le 11me mois ; le test de Nelson est trouvé négatif au 14me mois. Aucune réaction d'Herxheimer focale ou générale ne s'est mani-

festée au début du traitement. Quelques incidents (nausées, perlèche et érythème du front) sont apparus le 10me jour.

Pour les syphilis primaires, les tréponèmes disparaissent des lésions en 36 heures, la cicatrisation du chancre se fait en 6 jours, la sérologie se négative en 5 à 6 mois, le test de Nelson en 3 mois. Il n'y eut pas de réactions d'Herxheimer, mais un eczéma discret du visage le 2me jour.

La même année, ils communiquent trois autres cas de syphilis récente traitée par le chloramphénicol. Pour ces auteurs, la chlortétracycline et le chloramphénicol "per os" s'avèrent doués d'une action tréponémicide certaine et durable, à peu près équivalente pour les deux produits et pouvant être comparée à celle de la pénicilline en injections.

D'après ces observations, la chlortétracycline possède une action tréponémicide, mais certaines réserves s'imposent au sujet de sa tolérance digestive. G.J. BELLANGER (Thèse Paris, 1951) insiste aussi sur les phénomènes d'intolérance digestive : "Dans quelques cas, ces accidents furent réduits par prise d'un sel d'hydroxyde d'aluminium ; pour d'autres, ils furent d'une intensité telle que la cure dut être interrompue".

2°)- LE CHLORAMPHENICOL (TIFOMYCINE).

Ce sont J.E. SMADEL et ses collaborateurs qui font entrer le chloramphénicol dans la gamme des antibiotiques à action antisyphilitique. Ils administrent à 2 malades une dose unique de 4 g. Malheureusement, le traitement fut de courte durée, car les 2 malades firent une rechute quatre à six semaines après.

En 1949, J. ROMANSKY et ses collaborateurs étudient 32 cas de syphilis précoce. Ils administrent

des doses de 30, 60 ou 120 mg par kg de poids et par jour, de chloramphénicol, pendant 4, 6 ou 8 jours. Ils obtiennent la négativation de l'ultra en 26 heures en moyenne. Avec des doses de 250 à 500 mg, les ultras restent positifs. Ces auteurs révèlent que le plus grand pourcentage de séro-négativité s'obtient avec la dose de 60 mg par kg et par jour, pendant 8 jours, et que le chloramphénicol a la même action cicatrisante que la pénicilline, après une étude portant sur 79 cas. Les accidents secondaires furent peu nombreux et de gravité modérée (sécheresse de la bouche, tendance diarrhéique, glossite, réactions fébriles d'Herxheimer modérées).

Cinq cas de syphilis avec ultra positif sont étudiés par H.M. ROBINSON et J.R. ROBINSON qui emploient plusieurs dosages. Les patients virent leur ultra se négativer dans les 48 heures. En 1951, ces mêmes auteurs donnent à 14 malades une dose totale de 48 g de chloramphénicol pendant 15 jours. Les ultras se négativent en 24 à 48 heures, les lésions se cicatrisent rapidement et, au cours d'une courte période qui suivit, plusieurs malades négativèrent leur sérologie ; cependant, en 1953, au moins 3 de ces malades rechutèrent.

En 1952, J. ROMANSKY et ses collaborateurs rapportent une étude comparative portant sur 275 syphilis précoces traitées, les unes par le chloramphénicol ou la chlortétracycline, les autres par la pénicilline. Le chloramphénicol et la chlortétracycline, administrés à la dose de 60 mg par kg et par jour, pendant 8 jours, donnèrent des résultats satisfaisants, comparativement à ceux obtenus après l'administration de 300.000 unités de pénicilline par jour pendant 7 à 10 jours. Le traitement, d'une durée de 4 jours au moins, fut un échec.

En 1954, M.A. MAZZINI et A.A. BLASI confirment ces résultats sur 10 cas, avec 40 à 100 mg de chloramphénicol par kg et par jour, pendant 6 à 8 jours. Ils n'enregistrent aucune rechute et considèrent que la guérison aurait été plus rapide si les doses avaient

été plus élevées.

J. DANDA et J. LOCHOVSKY traitent 17 syphilis primo-secondaires avec 4 g par jour de chloramphénicol, avec un total de 60 g par cure (3 cures successives). La sérologie fut négativée dans tous les cas. Les effets secondaires furent légers. Ils notèrent quelques incidents à type de pharyngite, de céphalées, de nausées, de diarrhée, et une discrète élévation thermique.

Actuellement, connaissant bien la nocivité du chloramphénicol pour le système hématopoïétique, son utilisation en vénérologie n'est plus recherchée.

3°)- L'OXYTETRACYCLINE (TERRAMYCINE).

C'est quelques mois après sa découverte, en Janvier 1950, par FINDAY, HOBEY et leurs collaborateurs que l'oxytétracycline fut utilisée dans la syphilis et ce d'autant mieux que son spectre d'action et sa structure sont voisins de l'auréomycine.

Les premiers travaux cliniques reviennent à F. D. HENDRICKS, en 1950, qui traite avec succès 6 syphilis primo-secondaires ; puis, il y eut les publications de R. WILLCOX, en 1951. Ces auteurs concluent: "L'oxytétracycline revêt une activité thérapeutique certaine et d'autant plus manifeste qu'elle a été instituée plus précocement". Ils insistent sur la notion du traitement plus efficace quand il est prolongé, alors même que la dose totale n'est pas supérieure. Il doit être prescrit au moins 15 jours.

A.R.A. VISEUX (Thèse Paris, 1954) présente les résultats obtenus dans le Service du Pr. F.P. MERKLEN chez 49 malades traités par l'association oxytétracycline - pénicilline. L'oxytétracycline est administrée à raison de 3 g par jour "per os" pendant 8 jours, puis 600.000 unités de pénicilline par voie

parentérale pendant 10 jours. Ce traitement fut complété par des cures bismuthiques. Le temps moyen de cicatrisation des chancres fut de 17 jours, la disparition des lésions cutanées en 12 à 17 jours, la séronégativité pour les syphilis primaires fut obtenue en 31 jours, celle des syphilis secondaires en 108 jours. La tolérance au traitement fut satisfaisante (clocher thermique dans 3 cas, tendance à la diarrhée et aux nausées, les derniers jours du traitement ; 1 cas de gastralgies intenses ; aucun accident par stérilisation du milieu intestinal ne fut à déplorer, bien qu'aucune précaution particulière n'ait été prise).

A.R.A. VISEUX conclut : "Les délais de disparition des tréponèmes sur les lésions et dans les ganglions (24 à 48 heures) sont comparables à ceux signalés avec l'emploi de chloramphénicol et de l'auréomycine. Il est donc plus long qu'avec la pénicilline. Il est intéressant de signaler, toutefois, l'influence très précoce du traitement sur la courbe sérologique, plus précoce qu'avec la pénicilline. Mais, comme le fait remarquer très justement VISEUX, ces résultats sont rendus provisoires par le recul insuffisant.

4°)- LA TETRACYCLINE.

En 1954, J.A. KOLMER, après ses travaux sur la syphilis du lapin, considère que l'oxytétracycline et la tétracycline donnent des résultats approchant ceux de la pénicilline.

La tétracycline, à la dose de 2 g par jour pendant 12 jours, fut employée dans 4 cas de syphilis récente, par RAJEIN et ses collaborateurs, en 1956. Deux de ces patientes étaient enceintes et eurent des enfants sains.

En 1960, R. DEGOS et J. DELORT publient l'observation d'un chancre syphilitique masqué par l'adminis-

tration de tétracycline avec reprise ultérieure in situ. La tétracycline a été prescrite à haute dose, mais pendant une très courte durée (24 comprimés en 48 heures). Il ne faut pas conclure à l'inefficacité antitréponémique de cette drogue, puisque en un mois la sérologie classique s'était totalement négativée (Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1960).

5°)- L'ERYTHROMYCINE.

Depuis 1953, les auteurs américains publièrent de nombreux travaux, tant expérimentaux que cliniques, concernant l'érythromycine dans le traitement de la syphilis précoce.

Les premiers faits cliniques sont rapportés par CORDIER et J. ROMANSKY, qui relatent les observations de 4 malades.

En 1954, ALEXANDER et A.G. SCHOCH traitent 4 syphilis, dont 3 syphilis secondaires et 1 syphilis primaire, par 200 mg "per os", 4 fois par jour, pendant 8 jours. L'ultra se négative en 24 heures pour 3 d'entre eux, en 30 heures pour le quatrième. La sérologie était en voie de négativation.

En Août 1959, C.M. MONTGOMERY et J.M. KNOX rapportent, dans l'ordre chronologique, les expérimentations animales et les résultats cliniques du traitement de la syphilis par divers antibiotiques, dont l'érythromycine.

En Novembre 1959, T.H. TURNER et F. SCHAEFFER cherchent à étudier l'action des doses relativement faibles d'érythromycine dans le traitement de la syphilis précoce. L'expérimentation porte sur 40 malades à sérologie fortement positive traités par une dose totale de 9 à 10 g. Les malades furent répartis en 4 groupes. Le premier groupe, comprenant 21 syphilis, reçoit 4 fois 250 mg "per os" par jour ;

trois mois après, 19 sérologies négatives et 2 échecs.

- Le deuxième groupe, comprenant 10 syphilis, reçoit 4 fois 500 mg "per os" chaque jour. Ils notent 6 négativations sérologiques et 4 échecs, après un recul de 7 mois.

- Le troisième groupe, comprenant 7 syphilis, reçoit 4 fois 750 mg "per os" par jour. Ils notent 6 échecs ou rechutes.

- Le quatrième groupe, comprenant 2 syphilis, reçoit 200 mg en intra-musculaire par jour, pendant 10 jours. La sérologie se négative dès les premiers jours, le reste encore au bout de 5 mois.

Pour ces auteurs, la solution du traitement bref et intensif n'est pas souhaitable ; le traitement prolongé par petites doses est préférable.

En 1961, C.M. MONTGOMERY et ses collaborateurs rapportent un rapport publié par la division des "maladies vénériennes" du Service de santé aux U.S.A., sur les études cliniques concernant l'usage du propionate d'érythromycine dans la syphilis. Les résultats peuvent être ainsi résumés :

- Le stéarate d'érythromycine, à la dose totale de 9 à 10 g, prescrit pendant une période de 3 à 5 jours, ne donne pas de satisfaction dans le traitement de la syphilis.

- Le stéarate ou le propionate d'érythromycine, à la dose totale de 10 g donnée pendant 10 jours, n'est probablement pas suffisante pour le traitement de routine de la syphilis récente.

- L'utilisation de 20 g de l'une ou l'autre érythromycine est un traitement suffisant.

- Le propionate est plutôt supérieur au stéarate.

En 1962, M.B. MOORE et ses collaborateurs rapportent une observation concernant une série de malades traités par une dose totale de 15 g de propionate à raison de 500 mg trois fois par jour, pendant dix jours. Il n'y eut qu'un échec sur 13 malades suivis pendant 9 mois. Ces auteurs purent conclure que la dose de 15 g donne d'aussi bons résultats que la dose de 20 g et que l'érythromycine est un excellent antibiotique de substitution pour les malades sensibilisés à la pénicilline. Les effets secondaires sont peu nombreux et moins sévères que ceux de la plupart des antibiotiques à spectre plus large, et n'obligeant jamais à la cessation du traitement.

En Octobre 1961, A.B. GREAVES rapporte 29 cas de syphilis primo-secondaires avec ultra positif, traités par une dose totale de 10 g pendant 8 jours. Sur les 29 malades, il compte 5 perdus de vue, 3 échecs, 4 réinfections ; sur les 17 restants suivis pendant un an, il y eut 9 sérologies négatives et 8 sérologies faiblement positives. L'auteur conclut que l'érythromycine a une action favorable à la dose totale de 10 g, mais que son action reste inférieure à celle de la pénicilline.

Parmi les publications françaises, il faut citer les travaux de Cl. HURIEZ. En 1954, ce dernier décrit l'observation d'une femme de 24 ans, porteuse de syphilides papulo-hypertrophiques diffuses des régions génitales, avec ultra positif et sérologie très positive (Kahn 1/64, test de Nelson 100 %). La malade fut mise aux injections cyanurées en intra-veineuse pendant 3 jours, puis à l'érythromycine : 1,80 g par 24 heures, pour une dose totale de 74 g. L'ultra s'est négativé en 24 heures, les lésions s'effacèrent en 20 jours, la sérologie était en voie de négativation (Kahn 1/16, test de Nelson 82 %).

Grâce aux réactions secondaires peu importantes, l'érythromycine pourrait être, comme la spiramycine, associée à la pénicilline, toutes les fois qu'il y aurait intolérance à ce dernier antibiotique.

6°)- LA DIMETHYLCHLORTETRACYCLINE ou MEXOCINE.

En 1962, A.B. GREAVES rapporte un travail concernant l'essai, dans les syphilis récentes, d'un dérivé des tétracyclines, la diméthylchlortétracycline ou mexocine. Dix-neuf syphilis primo-secondaires avec ultra positif reçurent des posologies variées. Les doses allaient de 150 mg, 4 fois par jour, pendant 10 jours, à 600 mg, 4 fois par jour, pendant une durée de 10 à 14 jours. La dose moyenne fut de 2 capsules (300 mg), 4 fois par jour, pendant 10 jours.

Résultats après un recul de un an :

- Sur ces 19 syphilis, 2 furent perdues de vue.
- Négativation de la sérologie classique :
  - en 3 mois : 4 cas
  - en 6 mois : 1 cas
  - en 9 mois : 2 cas
  - en 1 an : 3 cas.
- 5 cas restants gardent une sérologie faiblement positive après un an.
- 1 cas de réinfection et 1 échec au traitement sont observés.

D'après ces observations, l'intolérance à la diméthylchlortétracycline est peu fréquente, peu importante, de type gastro-intestinal.

Quatre cas d'anorexie, cinq cas de vomissements, de la constipation, un cas de somnolence et de prurit vaginal ont pu être notés. Les patients furent mis à une thérapeutique anti-émétique. Cinq d'entre eux ne présentèrent aucune complication au traitement.

Les fortes posologies prédisposaient beaucoup plus que les faibles aux complications secondaires gastro-intestinales, mais aucune réaction photosensitive ne fut observée, comme on aurait pu le prévoir avec cette drogue.

7°)- LA BACITRACINE ET LA TYROTHRICINE.

Parmi les polypeptides bactériens, ces deux antibiotiques, utilisés seulement par voie locale en raison de leur toxicité rénale, furent étudiés par H. EAGLE et ses collaborateurs, en 1948, dans la syphilis. Ils ne présentent aucun intérêt, car on sait bien que le seul traitement local est insuffisant pour traiter une syphilis.

8°)- LA CARBOMYCINE ou MAGNAMYCINE.

Ce polypeptide bactérien peut être donné par voie générale, en raison de son efficacité et de l'absence d'effets secondaires.

En 1955, BUCKINGER et ses collaborateurs l'utilisent dans la syphilis humaine. Employant une dose totale de 21 g donnée pendant 10 jours, ils eurent des résultats préliminaires satisfaisants : négativation très rapide des ultras et aucune complication secondaire au traitement.

En 1956, HODGKINS et A.B. GREAVES eurent à examiner ces patients et aucune rechute ne fut constatée parmi les 40 cas.

En 1959, d'autres auteurs indiquaient que l'érythromycine et la carbomycine avaient une activité équivalente avec une dose de 20 g donnée pendant une durée de 8 jours.

9°)- LA CATHOMYCINE ou NOVOBIOCINE.

Cet antibiotique a été expérimenté in vivo comme in vitro. EDELSON rapporte des résultats peu probants en syphilis humaine. La cathomycine avait été administrée par voie intra-veineuse à deux syphilis précoces.

10°)- LA SYNNEMATINE B.

B. SCHWIMMER et N.O. HENDERSON (1964) enregistrent avec cet antibiotique des résultats satisfaisants.

La synnématine B est très peu toxique, proche de la pénicilline par sa structure chimique ; mais son spectre antibactérien ne coïncide qu'en partie avec le sien.

C'est avec succès que ces auteurs l'ont employée dans une syphilis secondaire et dans 5 blennorragies aiguës masculines. La dose utilisée pour le sujet syphilitique fut de 300.000 unités toutes les 6 heures, pendant 3 jours (au total 3.000.000 unités). La raison du choix de ces 6 sujets était leur sensibilisation reconnue à la pénicilline. Le seul trouble observé fut une douleur au siège de l'injection.

D'autres médications, qui ne sont pour la plupart pas commercialisées en France, ont été utilisées récemment chez des syphilitiques allergiques à la pénicilline. La quémycétine, l'acromycine, l'ilosone, l'albamycine, la lédermycine, la sigmamycine, la révérine et la vélamycine sont citées par F.A. SOLANO. Ces drogues négativèrent les ultras en 24 à 48 heures et cicatrisèrent les chancres en 5 à 8 jours ; les sérologies négatives le demeurèrent et les positives se négativèrent progressivement. Il est difficile de juger de leur efficacité en raison du recul insuffisant.

Chapitre III

LA SPIRAMYCINE ou ROVAMYCINE

Les observations publiées de syphilis traitée par la spiramycine sont peu nombreuses, en dehors de 100 cas cités dans la thèse de Paris (1958) de Cl. BARBIER et recueillis dans le Service du Professeur F.P. MERKLEN et des travaux de P. DUREL et J. PELLERAT.

1°)- HISTORIQUE ET ETUDES EXPERIMENTALES.

La spiramycine, découverte en France en 1954 par Madame PINNERT-SINDICO, est produite, comme la congocidine, par une espèce de Streptomyces appelé "Streptomyces ambofaciens".

La spiramycine est une poudre amorphe basique, stable, peu soluble dans l'eau, soluble dans la plupart des solvants organiques, poudre employée ainsi par voie orale.

L'activité biologique de cet antibiotique se calcule par la méthode des anneaux de diffusion sur gélose bacillus subtilis, ATCC 66 33, l'essai étant effectué par rapport à un produit étalon.

La toxicité déterminée chez la souris et le chien est très faible ; en effet, le chien supporte sans inconvénient des doses quotidiennes atteignant

0,5 g par kg pendant 4 semaines. La spiramycine, de plus, est peu sensible aux variations du pH et elle n'est que très peu altérée dans les milieux biologiques.

En ce qui concerne son activité bactériostatique et bactéricide, les travaux de Madame PINNERT-SINDICO et J. PELLERAT montrent que la spiramycine possède une action comparable à celle de l'érythromycine (son spectre d'activité antibactérien se rapprochant d'ailleurs de celui de l'érythromycine et de la carbomycine).

Il existe, pour la spiramycine aussi, la possibilité d'apparition d'une résistance microbienne, comme pour les autres antibiotiques ; mais il n'y a pas de résistance croisée avec les antibiotiques majeurs, sauf avec l'érythromycine.

Chez l'homme, l'administration orale de 2 g de spiramycine en une fois donne un taux appréciable d'antibiotiques dans la circulation sanguine jusqu'à la septième heure.

2°)- ESSAIS CLINIQUES EN SYPHILIGRAPHIE.

Les premiers essais en vénérologie furent entrepris par P. DUREL et J. PELLERAT qui concluent à une nette activité de cet antibiotique dans la syphilis. P. DUREL donne 5 g par jour à 2 malades atteintes de chancre et observe la disparition des tréponèmes des lésions en 36 heures.

J. PELLERAT traite une syphilis primaire avec 3 g par jour pendant 23 jours et observe la disparition des tréponèmes en 24 heures.

Les résultats de Cl. BARBIER portent sur 100 cas traités par 3 g de spiramycine administrée pendant 8 à 15 jours, traitement ayant précédé l'association pénicilline - bismuth oléosoluble.

Cicatrisation des lésions

Dans 15 cas de syphilis primaire, le temps moyen d'effacement du chancre a été de 19 jours. Certains chancres ont disparu en 7 à 8 jours et d'autres en 20 à 25 jours.

Stérilisation des lésions

Dans presque tous les cas, après grattage du chancre et quelquefois après ponction ganglionnaire, le temps moyen de stérilisation a été de 50 heures.

Négativation de la sérologie

Parmi les 100 cas, Cl. BARBIER disposait, pour 47 d'entre eux, d'un recul minimal de 6 mois ; pour 42, d'un recul inférieur à 6 mois. Les 11 autres cas étaient des syphilis tertiaires.

Le temps moyen de négativation de la microréaction de Kline, pour les 25 syphilis primaires dont 10 vues au stade présérologique, a été de 4 mois et 1 semaine. Celui des 22 syphilis secondaires a été de 7 mois, ce qui donne, pour les 47 cas de syphilis primo-secondaire, un temps moyen de négativation de la réaction de Kline de 5 mois et demi.

Parmi les 42 cas de syphilis primo-secondaire, 9 ont vu leur sérologie se négativer avant 6 mois ; les autres, dont la négativation sérologique était trop récente, n'ont pas été rapportés.

Incidents dus au traitement

En ce qui concerne les réactions d'Herxheimer fébrile, Cl. BARBIER divise les réactions en deux groupes : celles ayant entraîné une température inférieure à 38°5 et celle dont la température a dépassé 38°5.

Parmi les 100 cas, dont 11 cas de syphilis tertiaire, furent relevés :

15 % avec une température supérieure à 38°5,
18 % avec une température inférieure à 38°5.

Un petit clocher fébrile à 38° était enregistré au deuxième jour après l'administration de spiramycine.

Aucune des 11 syphilis tardives n'a présenté de réaction d'Herxheimer fébrile.

Aucun trouble digestif n'a été constaté chez un seul des 100 malades.

3°)- TOLERANCE DE LA SPIRAMYCINE EN DEHORS DE LA SYPHILIGRAPHIE

Déjà, un grand nombre d'auteurs ont loué, en dehors de la syphilis, la bonne tolérance par l'organisme de la spiramycine donnée par voie buccale.

La dose courante chez l'adulte est de 3 g par jour; même continuée longtemps, il est exceptionnel qu'elle entraîne des troubles, alors que les tétracyclines, à des doses plus faibles, en entraînent assez souvent.

P. DUREL rapporte que, sur un ensemble de 241 observations concernant des non syphilitiques, les incidents ont été discrets : 5 cas de gastralgies, 6 cas de nausées et de vomissements, dont 2 chez des sujets qui avaient déjà mal toléré l'érythromycine, 1 dans une endocardite d'Osler, 1 au cours d'une angiocholite, 2 réactions de sensibilisation eczématiforme, 1 cas probable de fièvre thérapeutique.

Certains sujets ont reçu sans ennui, toujours en dehors de la syphilis, des traitements massifs.

J. COURJARET a pu administrer sans la moindre intolérance la dose journalière de 3 g pendant 79

jours dans un cas, 120 jours dans l'autre.

J. SCHNEIDER est arrivé au total de 330 g en 78 jours et de 355 g en 89 jours.

J. BERNIER relève la bonne tolérance digestive de l'antibiotique, même chez les ictériques.

A. DARBON et R. CROSNIER citent l'observation d'un enfant de 7 ans, traité pour une endocardite par la plupart des antibiotiques connus et qui étaient mal tolérés (troubles digestifs, anite purulente, éruption cutanée) ; il a pu recevoir 2 g par jour de spiramycine pendant 30 jours ; sa tolérance a été parfaite. Une étude fut entreprise par A. DARBON, portant sur l'action de la spiramycine sur la flore intestinale. Aucune modification de cette flore ne fut notée.

En dehors de la tolérance digestive, il faut évidemment se demander si l'administration forte et prolongée de la spiramycine ne pouvait pas troubler les grandes fonctions de l'organisme. Cette étude a été entreprise par J. COURJARET qui n'a enregistré aucune altération significative.

On ne connaît pas encore de contre-indication à l'utilisation de spiramycine, en dehors de quelques réactions allergiques cutanées à cet antibiotique et en dehors de sa résistance croisée avec l'érythromycine.

Pour conclure, en syphiligraphie l'association spiramycine - pénicilline paraît donner de bons résultats dans le traitement des syphilis précoces, ainsi que dans celui des syphilis tertiaires où elle semble éviter "les réactions secondes" (F.P. MERKLEN, Cl. MIKOL, M. RENOUX - Journées nationales de Dermatologie et Syphiligraphie de Marseille, Octobre 1964).

Chapitre IV

RESULTATS ELOIGNES D'UN TRAITEMENT D'ATTAQUE PAR L'ASSOCIATION SPIRAMYCINE-PENICILLINE-BISMUTH

Dans ce dernier chapitre, sont rapportés les résultats du traitement par l'association spiramycine - pénicilline de cas de syphilis primaire et secondaire vus en 1959 et 1960 dans le Service du Pr. F.P. MERKLEN, à l'Hôpital Saint-Louis. Les années 1959 et 1960 ont été choisies parce que, d'une part le traitement était définitivement codifié, et que d'autre part le recul de 4 ans était suffisant pour la surveillance des réactions sérologiques.

De tous les malades traités au pavillon Brocq durant ces deux années, seuls ont été retenus les 125 cas pour lesquels a été respecté le schéma thérapeutique suivant :

1°)- SCHEMA THERAPEUTIQUE.

Un traitement d'attaque par la Spiramycine, per os, à raison de 3 g par jour pendant 3 jours, suivi de pénicilline aqueuse en injection intra-musculaire à doses rapidement progressives jusqu'à 1.000.000 d'unités, puis d'une pénicilline retard (Benzathine-Pénicilline) : une injection de 2.400.000 unités par semaine, pendant 3 semaines, ou d'une pénicilline P.A.M. : une injection de 600.000 unités par jour, pendant 10 jours ; enfin, un traitement de consoli-

dation au bismuth oléosoluble d'une durée minimale de uh an à une durée maximale de 3 ans, avec des périodes de repos entre chaque cure.

Tous les malades ont été hospitalisés dans la ou les premières semaines, ce qui a permis une surveillance régulière et la pratique fréquente d'examens. Les réactions sérologiques furent faites tous les 3 jours pendant la durée de l'hospitalisation, puis un mois après la sortie de l'hôpital, en fin de traitement et avant chaque cure de bismuth. Des tests d'immobilisation des tréponèmes ont été pratiqués parfois jusqu'en 1964.

Cette étude est envisagée en considérant d'abord la présence ou l'absence de réactions d'Herxheimer ou d'autres incidents secondaires à la thérapeutique, puis le temps de négativation des réactions sérologiques ; quant à la stérilisation et à la cicatrisation des lésions, elles ont fait l'objet d'une étude antérieure de Cl. BARBIER.

2°)- CHOIX DES MALADES.

Parmi les 125 cas retenus pour leur traitement identique, on distingue :

- 14 syphilis primaires vues au stade présérologique,
- 44 syphilis primaires séro-positives,
- 26 syphilis secondaires.

La grande majorité des syphilis primaires et secondaires traitées est nettement masculine : 113 hommes pour 12 femmes.

Parmi les 81 syphilis primaires, 80 chancres génitaux (en général localisés au sillon balano-préputial) et un chancre anal ont été retrouvés.

Parmi les 44 syphilis secondaires, sont recensées :

- 35 syphilis secondaires cutanées,
  dont 26 syphilis papuleuses,
  9 syphilides papulo-squameuses ;
- 5 syphilis secondaires uniquement muqueuses ;
- 4 syphilis secondaires autres,
  dont 2 alopécies,
  2 atteintes des chaînes ganglionnaires cervicales et épitrochléennes.

Cependant, pour l'étude de la négativation des réactions sérologiques, 84 cas seulement ont été retenus ; les 41 autres ont été éliminés, parce que 6 d'entre eux ont été traités et suivis dans d'autres hôpitaux parisiens, 25 autres ont changé d'adresse ; enfin, 10 autres, de nationalités diverses (Espagnols, Nord-Africains), ont regagné leur pays d'origine.

3°)- INCIDENTS PRECOCES ET RETARDES OCCASIONNES PAR LE TRAITEMENT.

1 - Les réactions d'Herxheimer.

Les 125 dossiers sont utilisés pour l'étude des réactions d'Herxheimer générales ou focales. En ce qui concerne les réactions d'Herxheimer fébriles, elles sont réparties en deux groupes : celles qui ont entraîné une réaction fébrile inférieure à 38°5 et celles avec une température supérieure à 38°5.

(Cf. Tableau I)

Pour les 125 syphilis primo-secondaires, on dénombre 18 cas dont 12 syphilis primaires et 6 syphilis secondaires avec une température inférieure à 38°5 et 10 cas avec température supérieure à 38°5, soit 8,5 %.

Les températures n'ont jamais dépassé 39°, excepté dans un cas : 39°8, le deuxième jour, après absorption de spiramycine, et 39°4 le troisième jour;

TABLEAU I

Nombre de syphilis primo-secondaires	Températures supérieures à 38°5	%	Températures inférieures à 38°5	%
81 syphilis primaires	10	12,35	12	14,6
44 syphilis secondaires	0		6	13,6
125 Total	10	8,5	18	14,1

au quatrième, elle redevenait normale (R. 366).

Sur les 81 syphilis primaires, 10 d'entre elles ont eu un clocher thermique supérieur à 38°5. On constate de plus que les réactions thermiques les plus élevées se rencontrent dans les syphilis les plus jeunes. Sur les 44 syphilis secondaires, aucune élévation thermique supérieure à 38°5 n'a été signalée.

Les clochers thermiques se sont manifestés le premier ou le deuxième jour après l'administration de spiramycine, mais plus souvent le deuxième jour, et la stabilisation de la courbe thermique à 37° a été obtenue le troisième jour, sauf dans un cas le quatrième jour (R. 366).

Aucun cas de réaction d'Herxheimer générale (céphalées, choc) et focale associée à la réaction fébrile avec accentuation des lésions cutanées ou muqueuses syphilitiques n'a été constaté. Quelques observations sont rapportées pour illustrer les résultats.

Observation 2. 261 -

P... Robert : Chancre du sillon balano-préputial, adénopathie inguinale volumineuse à droite, ultra positif, réactions sérologiques positives (Kline positif jusqu'à 1/16).

Le 12-8-1959 : début du traitement par spiramycine (3 g) : aucun incident.

Le 13-8-1959 : poussée fébrile à 39°.

Le 14-8-1959 : normalisation de la courbe à 37°.

Observation R. 389 -

FL... André : Chancre de la verge.

Le premier jour après la prise de spiramycine: élévation thermique à 39°.

Le deuxième jour : 37°5.
Le troisième jour : 37°3.

Observation R. 366 -

M... Ben Mohamed : Chancre du sillon balano-préputial.

Avant le traitement : température à 37°.

Au deuxième jour du traitement : poussée fébrile à 39°8.

Au troisième jour : température à 39°4.

Au quatrième jour : retour à 37°.

2- Intolérance au traitement par la spiramycine.

Comme beaucoup d'auteurs l'ont déjà fait remarquer après le traitement d'affections autres que la syphilis (P. DUREL, J. SCHNEIDER, J. BERNIER, P. DARBON et R. CROSNIER), ainsi que Cl. BARBIER après le traitement de 100 cas de syphilis précoces et tardives, la tolérance par l'organisme de la spiramycine est excellente.

Aucun des 125 malades n'a eu de troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhée ou gastralgies.

Une médication préventive à type de ferment lactique (ultra-levure) a été administrée simultanément avec la spiramycine, en vue d'éviter d'éventuelles modifications de la flore intestinale.

3- Incidents sous traitement pénicilliné.

a)- Aucune réaction d'Herxheimer générale (fièvre, céphalée, choc) ou focale (exacerbation des lésions primaires ou secondaires) n'a été retrouvée ni avec les pénicillines aqueuses, ni avec les pénicillines retard.

b)- Les pénicillines aqueuses, qui ont systématiquement été utilisées au début du traitement, n'ont occasionné aucune intolérance cutanée à type d'eczéma ou d'urticaire, sauf dans un cas (R. 331).

Observation R. 331 -

D... Jean, manoeuvre, consulte pour roséole et est hospitalisé le 11-6-1960, avec BW +++, Kolmer cardiolipine +++, Kline 32. Après la première injection de pénicilline de 1.000.000 d'unités, éruption eczématiforme le 15-6-1960.

Après l'administration de 15 mg de deltacortisone pendant 7 jours, puis de 10 mg pendant 2 jours, enfin de 5 mg pendant 2 jours, l'éruption disparaît totalement le 28-6-1960.

c)- Les pénicillines retard n'ont donné une réaction urticarienne que dans 2 cas : l'une après la dixième injection de 1.200.000 unités de pénicilline P.A.M. (R.262), l'autre après la deuxième injection de 2.400.000 unités de benzathine-pénicilline (R. 380).

Observation R. 262 -

A... Christian, 27 ans, coiffeur, a une syphilis primaire présérologique. Il consulte le 6-8-1959 pour la pratique de réactions sérologiques après urétrite aiguë à Neisseria, traitée par le chloramphénicol. Il a deux érosions indurées du sillon balano-préputial et de volumineuses adénopathies inguinales à gauche.

Le 6, le 11, le 21-8-1959, les réactions sérologiques et les ultras sont négatifs.

Le 29-8-1959, les réactions sérologiques sont toujours négatives, mais l'ultra est positif.

Le 3-9-1959, les réactions de Kline et de Rein-Bossak sont positives à 2 dils.

Après le traitement par la spiramycine (3 g pendant 3 jours), des injections parentérales de pénicilline P.A.M. sont administrées à des doses progressives de 200.000, 300.000, 600.000, puis 1200.000 unités, pendant 10 jours. A la dernière injection de 1.200.000 unités, une réaction urticarienne généralisée éclôt et disparaît sans incident en 2 à 3 jours. Le malade a pu poursuivre son traitement par la benzathine-pénicilline. La réaction urticarienne est peut-être provoquée par la présence de procaïne dans la pénicilline P.A.M..

Observation R. 380 -

L... Jean-André, 33 ans, consulte le 10-11-1960 pour chancre du sillon balano-préputial avec ultra positif et BW M2, Kolm. card. +++; Kolm. Reiter ±, VDRL 2, Kline 4, Rein-Bossak 8, traité par spiramycine (3 g pendant 3 jours), puis 500.000 unités de pénicilline aqueuse, enfin 2 injections de benzathine-pénicilline de 2.400.000 unités. Après la deuxième injection de benzathine-pénicilline, apparition d'une urticaire des paupières et des paumes des mains.

Le 17-12-1960, dernières réactions sérologiques.

BW HB, Kolm. card. -, Kolm. Reiter -, VDRL 1, Kline 4, Rein-Bossak -. Après prescription, à cette date, de 16 injections de Bivatol, le malade n'a plus répondu aux convocations.

4°)- MODALITES D'ETUDE SEROLOGIQUE.

Six réactions sérologiques ont été faites systématiquement, trois réactions qualitatives d'hémolyse (de type Lemaroux, réaction de Kolmer avec antigène cardiolipidique et réaction de Kolmer avec antigène de Kolten) et trois réactions quantitatives de micro-agglutination (VDRL, Kline et Rein-Bossak).

1- Etude d'ensemble de la négativation de six réactions sérologiques.

Parmi les 84 syphilis primo-secondaires retenues, les délais moyens de négativation des six réactions sérologiques varient manifestement selon le stade de la syphilis (Tableau II).

Sur 14 syphilis primaires présérologiques :

- 8 restent toujours négatives.
- 6 montrent un crochet sérologique au cours du traitement, dont :
  - 4 se négativent au cours du premier ou du deuxième mois ;
  - 2 mettent plus longtemps à se négativer, sans dépasser six mois.

(Temps moyen de négativation : 1 mois et 1 semaine).

Sur les 44 syphilis primaires séro-positives :

- 30 se négativent en moins de six mois ;
- 13 se négativent en six à douze mois ;
- 1 se négative en quatorze mois.

(Temps moyen de négativation : 5 mois).

Sur les 26 syphilis secondaires :

- 8 se négativent en moins de six mois ;
- 11 se négativent en six à douze mois ;
- 6 se négativent en douze à dix-huit mois ;
- 1 se négative en vingt-six mois.

TABLEAU II

Temps de négativation totale des 6 réactions sérologiques	Nombre de			TOTAL SYPHILIS
	Syphilis primaires présérologiques	Syphilis primaires séro-positives	Syphilis secondaires	
0 à 2 mois	11	8	1	20
2 à 4 mois	1	12	0	13
4 à 6 mois	2	10	7	19
6 à 8 mois	0	9	6	15
8 à 10 mois	0	2	1	3
10 à 12 mois	0	2	4	6
12 à 14 mois	0	1	3	4
14 à 16 mois	0	0	1	1
16 à 18 mois	0	0	2	2
26 mois	0	0	1	1
	14	44	26	84

(Temps moyen de négativation : 9 mois).

Ce sont les réactions de Kolmer-Reiter, de Kline et de Rein-Bossak qui se sont avérées être les plus lentes à se négativer. Il convient de remarquer que les délais de négativation retenus pour établir cette statistique sont des maximum. En effet, on ne peut conclure à la guérison après un traitement qu'en cas de négativation totale de la sérologie, et plusieurs mois s'écoulent entre la pratique de deux examens : le premier révélant une faible positivité, le suivant la négativité. Cette imprécision se retrouve dans toutes les statistiques et, par conséquent, ne peut nuire aux études comparatives. De plus, dans l'étude précédente, seuls sont retenus comme résultats négatifs ceux où les 6 réactions sérologiques sont négatives ; l'étude séparée de chacune des réactions montre évidemment des délais plus brefs.

2- Etude de la négativation de la réaction de Kline.

Ce choix porte sur une réaction utilisant un antigène à base de cardiolipine et rendue quantitative grâce à la méthode des dilutions (les résultats sont donnés par un chiffre correspondant à l'inverse de la dernière dilution donnant encore une positivité nette), réaction dont la sensibilité et la spécificité sont intermédiaires aux réactions VDRL et de Rein-Bossak.

Ainsi, avec la réaction de Kline, les délais de négativation sont quelque peu raccourcis par rapport à ceux obtenus après avoir observé la négativation de l'ensemble des six réactions sérologiques. (Tableau III).

Pour les syphilis primaires, aussi bien séro-négatives que séro-positives, les résultats sont identiques à ceux rapportés dans le tableau II. Le temps moyen de négativation est de 4 mois et 3 semaines pour les syphilis primaires séro-positives. Pour les syphilis secondaires, par contre, les résultats

TABLEAU III

Temps de négativation de la réaction de Kline	Nombre de			TOTAL de syphilis primo-secondaires
	Syphilis primaires présérologiques	Syphilis primaires séro-positives	Syphilis secondaires	
0 à 2 mois	11	10	2	23
2 à 4 mois	1	11	4	16
4 à 6 mois	2	10	6	18
6 à 8 mois	0	6	4	10
8 à 10 mois	0	5	1	6
10 à 12 mois	0	1	1	2
12 à 14 mois	0	1	4	5
14 à 16 mois	0	0	1	1
16 à 18 mois	0	0	2	2
23 mois	0	0	1	1
	14	44	26	84

sont quelque peu différents.

Sur les 26 syphilis secondaires :

- 12 négativent la réaction de Kline en moins de six mois ;
- 6 la négativent entre six et douze mois ;
- 7 la négativent en 12 à 18 mois ;
- 1 la négative en 23 mois.

(Temps moyen de négativation : 8 mois et 2 semaines).

3- Tests de Nelson.

Ils sont au nombre de 31 et ont été pratiqués pour :

- 5 syphilis primaires présérologiques,
- 15 syphilis primaires séro-positives,
- 11 syphilis secondaires.

Pour ces 31 cas, les tests de Nelson furent faits lorsque toutes les réactions sérologiques, aussi bien d'hémolyse que de floculation, se trouvaient totalement négatives, soit avec un recul de 1 à 4 ans.

Sur 31 tests de Nelson pratiqués :

- 23 tests de Nelson négatifs, dont :
  5 pour des syphilis primaires présérologiques,
  12 pour des syphilis primaires séro-positives,
  6 pour des syphilis secondaires.

- 5 tests de Nelson douteux, dont :
  2 pour des syphilis primaires séro-positives
  (R. 298 : 26 % après un recul de 2 ans et 8 mois ; R.320 : 33 % après un recul de 2 ans et 4 mois).
  3 pour des syphilis secondaires
  (R. 240 : 35 % après un recul de 4 ans ; R. 290 : 33 % après un recul de 2 ans et 6 mois).

- 3 tests de Nelson positifs, dont :

1 pour une syphilis primaire séro-positive (R. 329 : après un recul de 18 mois, a une sérologie classique négative, mais un test de Nelson à 68 %).

Enfin, 2 tests de Nelson positifs pour des syphilis secondaires :

(R. 291 : après un recul de 3 ans, a des réactions classiques négatives et un test de Nelson à 100 %).

(R. 330 : après un recul de 2 ans et 3 mois, a des réactions sérologiques négatives, et un test de Nelson à 58 %).

Il est impossible, avec un recul au plus égal à 3 ans, d'affirmer l'irréductibilité de la positivité de ces 3 tests de Nelson, d'autant que l'immobilisation des tréponèmes n'est seulement de 58 % et 68 % que pour 2 d'entre eux ; ce sont vraisemblablement des réactions lentes à virer.

Dans 3 autres cas, avec une des réactions sérologiques positives, le test de Nelson est positif.

(R. 280 : après un recul de 3 ans et 3 mois, a une réaction de Kolmer cardiolipine positive à ++, un test de Nelson à 54 %).

(R. 258 : après un recul de 2 ans et 8 mois, garde une réaction de Kolmer Reiter à +++ et un test de Nelson à 65 %).

(R. 369 : après un recul de 4 ans, garde une réaction de Kolmer-Reiter à +++ et de Rein-Bossak à 1 dil, un test d'ummunofluorescence à 1/400 et un test de Nelson à 100 %).

Ces 3 résultats n'ont rien de surprenant, puisque aucune réaction sérologique classique n'est positive, quand le test de Nelson s'est négativé, ce qui tendrait à montrer l'inutilité de la pratique du test de Nelson, tant qu'une des réactions classiques reste positive (Tableau IV).

T A B L E A U IV

Nombre de syphilis	0 % à 20 % T.I.T. négatif	Réactions sérologiques	20 à 50 % T.I.T. douteux	Réactions sérologiques	50 à 100 % T.I.T. positif	Réactions sérologiques
5 syphilis primaires présérologiques	5	négatives	0		0	
16 syphilis primaires séro-positives	12	négatives	2	négatives	2	1 négative 1 Kolm.card. ++
13 syphilis secondaires	6	négatives	3	négatives	4	2 négatives 1 Kolm.Reit.+++ 1 Kolm.Reit.+++ et Rein-Bossak ++
TOTAL	23		5		6	

4- Les réinfections.

Quatre malades ont eu, en cours de surveillance, des signes cliniques de syphilis précoce (chancres, syphilides papuleuses) ; dans 2 cas, un ultra positif; dans un autre cas, un test de Nelson positif (R.255), et dans tous les cas, une repositivité concordante de la sérologie.

Ces réinfections sont survenues tardivement après la négativation totale des réactions sérologiques classiques entre 2 à 3 ans après la première syphilis. Parmi ces 4 syphilitiques, 2 firent une réinfection après une syphilis primaire séro-positive (R.248 et R.255), les 2 autres après une syphilis secondaire (R.240 et R.290).

Il est intéressant de signaler que ces réinfections sont apparues chez des syphilitiques qui avaient négativé très tôt leurs réactions sérologiques classiques.

R. 248 en 6 mois
R. 255 en 8 mois et demi
R. 240 en 4 mois et demi
R. 290 en 4 mois.

Quatre réinfections ont donc été dénombrées parmi les 84 syphilis primo-secondaires :

- 2 sur 58 syphilis primaires,
- 2 sur 26 syphilis secondaires.

Observation R. 240 -

Fin Mars 1959, P... Louis, 34 ans, menuisier, hospitalisé pour syphilis secondaire (syphilides papuleuses), avec une sérologie :
BW H8, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL 16, Kline 16, Rein-Bossak 32,
est mis au traitement spiramycine-pénicilline.

Début Septembre 1959, négativation totale de la sérologie classique.

Début Juillet 1963, les réactions sérologiques sont restées négatives ; le test de Nelson est à 35%.

En Janvier 1964, on diagnostique une uréthrite aiguë à Neisseria, qu'on traite par la pyostacine.

Le 18-2-1964, découverte de syphilides papuleuses sur le scrotum.
BW H8, Kolm. card. +++, Kolm. Reit. +++, VDRL 8, Kline 8, Rein-Bossak 16.

Après 2 cures de bismuth oléosoluble et 12 injections de 1.200.000 unités de P.A.M., la sérologie est en voie de négativation au bout de 7 mois.

Le 15-9-1964 : BW H8, Kolm. card. -, Kolm. Reit. +, Kline 1, Rein-Bossak 4.

Observation R. 248 -

Le 27-5-1959, G... Alexandre, 33 ans, employé des Postes, consulte pour chandre du sillon balano-préputial sous phimosis.
BWH8, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL 8, Kline 8, Rein-Bossak 8.

Le 7-11-1959, en 6 mois, négativation totale de la sérologie.

Du 7-11-1959 au 20-2-1962, 5 examens sérologiques classiques se révèlent tous toujours négatifs.

Le 20-2-1962, nouveau chancre du sillon balano-préputial, adénopathie inguinale gauche, ultra positif ; les réactions sérologiques sont négatives.

Le 27-2-1962 : BWH8, Kolm. card. +++, Kolm. Reit. +++, VDRL -, Kline 1, Rein-Bossak 2. Traitement par pénicilline aqueuse, puis par la pénicilline P.A.M..

Le 27-3-1962 : BWH8, Kline 1, Rein-Bossak 2.

Le 26-3-1963, un an après la réinfection, négativation totale de la sérologie classique.

Le 10-1-1964, repositivation à +++ de la réaction de Kolmer-Reiter, sans signe clinique de syphilis.

Le 7-7-1964, après 10 injections intra-musculaires de 900.000 unités de pénicilline P.A.M., la réaction sérologique se négative.

Observation R.255 -

Le 8-7-1959, D... Henri, 51 ans, garçon de café, consulte pour chancre du sillon balano-préputial.
BWHO, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL 16, Kline 16, Rein-Bossak 16, test de Nelson à 100 %.

Le malade est mis au traitement.

Le 24-8-1959 : BWHO, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL 2, Kline 4, Rein-Bossak 8.

Le 22-4-1960, négativation totale de la sérologie classique (en 8 mois et demi).

Le 16-2-1962, découverte d'un nouveau chancre du sillon balano-préputial en voie de cicatrisation.
BWHO, Kolm. card. +++, Kolm. Reit. +++, VDRL 1, Kline 4, Rein-Bossak 16, test de Nelson à 100 %.

Le 10-4-1963, 14 mois après traitement pénicilline-bismuth : BWH8, Kolm. card. -, Kolm. Reit. -, VDRL -, Kline +, Rein-Bossak +++.

Le 15-10-1964, convocation pour la pratique d'un test de Nelson ; le malade n'y répond pas.

Observation R. 290 -

Le 14-1-1960, B... Jean, 31 ans, barman, est hospitalisé pour éruption roséoliforme.

Déjà, en Juillet 1959, il avait eu un chancre du fourreau avec ultra positif.

Le 14-1-1960, ultra positif et BWHO, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL 4, Kline 16, Rein-Bossak 32.

Le 10-2-1960, BWHO, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL 2, Kline 8, Rein-Bossak 16.

Le 15-6-1960, en 4 mois, négativation totale de la sérologie classique.

Le 5-5-1961, sérologie classique toujours négative, mais test de Nelson à 71 %.

Le 15-10-1962, sérologie classique toujours négative, test de Nelson à 33 %.

Le 10-7-1963, ultra positif et BWHO, Kolm. card. +++, Kolm. Reit. +++, VDRL 2, Kline 2, Rein-Bossak 4. Traitement : spiramycine 3 g pendant 3 jours, puis pénicilline P.A.M. 300.000, puis 600.000 unités pendant 10 jours, suivie de 3 cures de bismuth oléosoluble.

Le 9-10-1963, BWH8, Kolm. card. -, Kolm. Reit. +, VDRL -, Kline -, Rein-Bossak -.

Le 26-3-1964, négativation totale de la sérologie classique.

5- Repositivation discordante et transitoire de la sérologie.

Deux malades ont eu, en cours de surveillance, un léger crochet de positivité des réactions sérologiques classiques. Ces crochets de positivité sont dissociés et n'intéressent que quelques réactions, presque toujours la réaction de Kolmer-Reiter, quelquefois la réaction de Rein-Bossak, associées à celle de Kolmer-Reiter. Ces crochets sont de plus transitoires. Pour ces 2 cas, la repositivation partielle

de la sérologie s'est effectuée 4 mois (R. 256) et 9 mois (R. 298) après la négativation totale aussi bien des réactions d'hémolyse que de floculation.

Les réactions quantitatives sont toujours basses (la réaction de Rein-Bossak n'a eu qu'une positivité faible, disparaissant dès dilution du sérum). Jamais une reprise des signes cliniques n'accompagne ces crochets de positivité.

Le test de Nelson n'a pas été pratiqué systématiquement au moment de la découverte de ce crochet de positivité.

Mis au traitement pénicilliné dès la découverte de la repositivation partielle de la sérologie, les deux malades ont négativé totalement leur sérologie classique peu de temps après la prescription d'une série d'injections de pénicilline P.A.M..

Cette repositivation discordante et transitoire de la sérologie s'est manifestée, l'une dans un cas de syphilis secondaire (R. 256), l'autre dans 1 cas de syphilis primaire séro-positive (R. 298).

Observation R. 256 -

Le 17-7-1959, Le G... André est hospitalisé pour syphilis secondaire (syphilides papulo-squameuses siégeant sur tout le corps, sauf au visage). BWHO, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL 16, Kline 16, Rein-Bossak 16.

Le 5-7-1960, après traitement par l'association spiramycine-pénicilline, extencilline et cures de bismuth, les réactions sérologiques classiques sont totalement négatives (10 mois et 2 semaines).

En Novembre 1960, quatre mois après : BWH8, Kolm. card. -, Kolm. Reit. +, VDRL -, Kline ±, Rein-Bossak ++ ; mais aucun signe clinique de syphilis précoce. Dix injections de 600.000 unités de péni-

cilline P.A.M. sont prescrites.

Le 22-1-1963, la sérologie classique se négative totalement.

Observation R. 298 -

Le 11-2-1960, P... Louis, chauffeur, consulte pour chancre du fourreau et adénopathie inguinale gauche. Trois ultras pratiqués à un intervalle de trois jours se révèlent négatifs. Aucun signe de syphilis secondaire n'est retrouvé.

BWH8, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL ±, Kline 2, Rein-Bossak 8.

Le 21-6-1960, 4 mois et demi après traitement, la sérologie classique se négative.

Le 17-3-1961, huit mois et demi plus tard, BWH8, Kolm. card. +, Kolm. Reit. ++, VDRL -, Kline -, Rein-Bossak -.

Le 5-6-1961, deux mois et demi plus tard, après traitement par la pénicilline P.A.M., les réactions de Kolmer cardiolipine et de Kolmer-Reiter se négativent.

Du 5-6-1961 au 10-9-1962, quatre examens sérologiques sont négatifs.

Le 10-9-1962, un test de Nelson à 26 %.

En conclusion, pour ces deux cas, la repositivation partielle et transitoire de la sérologie classique sans signe clinique de syphilis précoce est peut-être non spécifique et aurait pu être occasionnée par une infection intercurrente d'origine virale, à moins qu'il ne s'agisse simplement d'oscillations des réactions les plus sensibles précédant la négativation définitive.

6- Echecs sérologiques.

Pour trois autres cas (R. 246, R. 258, R. 369), la positivité de certaines réactions sérologiques semble authentifiée par un test de Nelson positif.

Observation R. 246 -

Le 12-5-1959, C... Raymond, 37 ans, a une réinfection syphilitique. En effet, en 1959, manifestation cutanée de syphilis secondaire ; il est traité par la pénicilline aqueuse et des séries de bismuth oléosoluble.

En Mai 1959 : 1°- Exulcération arrondie, peu indurée, de la commissure labiale gauche.
2°- Lésions du même type au niveau de la muqueuse préputiale.
3°- Syphilides palmo-plantaires.
Ultra positif. BWH0, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL 16, Kline 32, Rein-Bossak 64.

Le 29-9-1961, en 18 mois, négativation de la sérologie classique.

Le 23-7-1962, 10 mois après, repositivation de la réaction de Kolmer-Reiter à ++ et test de Nelson à 100 %.

Convoqué pour de nouveaux examens, il ne se présente pas au dispensaire et n'est pas revenu depuis.

Observation R. 258 -

Le 31-7-1959, L... Jacqueline, 26 ans, consulte pour des syphilides papulo-squameuses.
BW +++, Kolm. card. +++, Kolm. Reit. +++, Kline 2.

Le 28-8-1959, un mois après traitement : BWH2, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL 4, Kline 8, Rein-

Bossak 16.

Le 19-9-1959, prescription de 20 injections de bismuth oléosoluble ; la sérologie reste toujours positive.

Le 4-4-1960, sérologie toujours positive, prescription de 16 injections de bismuth oléosoluble.

Le 28-9-1960, 13 mois après la première consultation, toutes les réactions sérologiques classiques sont négatives.

Le 26-11-1960, aucun changement au point de vue sérologique.

Le 28-9-1961, la malade est enceinte de deux mois ; la sérologie classique est négative.

Le 19-1-1962, enceinte de 6 mois, toutes les réactions sérologiques sont négatives, sauf celle de Kolmer-Reiter à +++ et un test de Nelson à 46 %.

Le 23-3-1962, enceinte de 8 mois, la réaction de Kolmer-Reiter est toujours à +++, mais le test de Nelson est à 65 %.

Le 14-5-1962, la malade est perdue de vue, malgré les nombreuses démarches faites pour la retrouver.

En conclusion, la spécificité d'une repositivation discordante de la sérologie peut se discuter au cours d'une grossesse ; cependant, la positivité du test de Nelson à 65 % au 8me mois de la grossesse laisse des doutes sur l'absence de spécificité de la réaction de Kolmer avec antigène de Reiter.

Observation R. 369 -

Le 29-10-1960, P... Henri, 57 ans, a une syphilis secondaire (syphilides papuleuses). L'ultra est positif ; la sérologie est la suivante : BWHO, Kolm.-

card. +++, Kolm. Reit. +++, VDRL 32, Kline 32, Rein-Bossak 64.

Le 5-11-1960, une injection de 2.400.000 unités de benzathine-pénicilline. BWH0, Kolm. card. +++, Kolm. Reit. +++, VDRL 32, Kline 16, Rein-Bossak 64.

Le 12-11-1960, une injection de 2.400.000 unités de benzathine-pénicilline ; BWH0, Kolm. card.+++, VDRL 16, Kline 16, Rein-Bossak 32, Kolm.-Reit. +++.

Le 19-11-1960, dernière injection de 2.400.000 unités de benzathine-pénicilline ; BWH0, Kolm. card. +++, Kolm. Reit. +++, VDRL 16, Kline 16, Rein-Bossak 32.

Le 3-12-1960, une série de 16 injections de bismuth oléosoluble ; BWH0, Kolm. card. +++, Kolm. Reit. +++, VDRL 16, Kline 16, Rein-Bossak 16.

Le 18-12-1961, deuxième série de bismuth ; BWH3, Kolm. card. +++, Kolm. Reit. +++, VDRL 2, Kline 2, Rein-Bossak 4.

Le 20-5-1961, dix injections de pénicilline P.A.M. ; BWH0, Kolm. card. +++, Kolm. Reit. +++, VDRL 1, Kline 2, Rein-Bossak 4.

Le 5-7-1961, deuxième série de pénicilline P. A.M. ; BWH0, Kolm. card. ++, Kolm. Reit. +, VDRL 1, Kline 2, Rein-Bossak 2.

Le 16-9-1961, troisième série de pénicilline P.A.M. ; BWH8, Kolm. card. +++, Kolm. Reit. +++, I, Kline 1, Rein-Bossak 2.

Le 9-12-1961, troisième série de bismuth ; BWH4, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +++, VDRL -, Kline 1, Rein-Bossak 1.

Le 9-5-1962, quatrième série de pénicilline P. A.M. ; BWH8, Kolm. card. -, Kolm. Reit. +++, VDRL -, Kline +, Rein-Bossak ++.

Le 26-9-1962, quatrième série de bismuth ; BWH8, Kolm. card. -, Kolm. Reit. ++, VDRL -, Kline +, Rein-Bossak +.

Le 23-3-1963, négativation totale de la sérologie classique (en 26 mois).

Le 12-10-1963, sept mois plus tard, repositivation de la réaction de Kolmer-Reiter à +++, sans signe clinique de syphilis précoce. Dix injections de pénicilline P.A.M. sont prescrites.

Le 2-5-1964, réaction de Kolmer-Reiter à +++ ; réaction de Rein-Bossak à ++. Prescription de 10 injections intra-musculaires de pénicilline P.A.M.

Le 7-4-1965, réaction de Kolmer-Reiter à +++ ; réaction de Rein-Bossak à ++. Test d'immunofluorescence à 1/400me ; test de Nelson à 100 %.

En conclusion, la notion de "fausse positivité" d'une des réactions sérologiques classiques ne peut être retenue en présence d'un test de Nelson à 100 %.

Ces trois syphilis secondaires, qui montrent tardivement après traitement des réactions sérologiques classiques et un test de Nelson positif, peuvent être considérées comme des "échecs sérologiques".

7- Crochet sérologique ou échec sérologique ?

Pour le dernier malade (R. 302), l'apparition inopinée d'une positivité discordante de la sérologie classique pose le problème d'un simple crochet sérologique ou d'un échec sérologique. Un test de Nelson aurait été utile. L'absence de surveillance du malade après la découverte de repositivité partielle de la sérologie classique n'a donc pas permis de trancher.

Observation R. 302 -

Le 2-3-1960, L... Florent est hospitalisé pour une syphilis secondaire (syphilides papuleuses). BWHO, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL 16, Kline 16, Rein-Bossak 16.

Le 26-3-1960, après traitement, BWHO, Kolm. card. +, Kolm. Reit. +, VDRL 16, Kline 8, Rein-Bossak 16.

Le 20-10-1960, 8 mois et demi après son hospitalisation, les réactions sérologiques classiques se négativent totalement.

Le 3-6-1961, 7 mois plus tard, réaction de Kolmer-Reiter à +, et de Rein-Bossak à ++. Une cure de bismuth oléosoluble est prescrite.

Le 22-7-1961, le malade est perdu de vue.

C O N C L U S I O N

1°)- L'activité antisyphilitique de la spiramycine, moins brutale que celle de la pénicilline, sa meilleure tolérance digestive habituelle (sous couvert de prise d'ultra-levure) par rapport aux autres antibiotiques et l'importance classique d'un traitement plurimédicamenteux dans la syphilis ont conduit à étudier quels avantages pouvait présenter l'administration de cet antibiotique avant la pénicilline.

Pour les 125 cas étudiés, les réactions d'Herxheimer furent minimes (8,5 %) et uniquement fébriles ; toutes furent relevées au cours de syphilis secondaires. Aucune réaction d'Herxheimer focale ne fut observée. La tolérance digestive fut excellente avec l'administration d'ultra-levure au moment de la prise de spiramycine. Seules, deux intolérances cutanées : l'une à type d'eczéma ; l'autre à type d'urticaire, apparurent au moment du traitement pénicillliné.

2°)- Les résultats sérologiques concernent des malades ayant reçu 9 g de spiramycine, 15.000.000 de pénicilline au début du traitement sous forme aqueuse, puis sous forme retard, et plusieurs cures de bismuth oléosoluble.

Sur les 125 malades initiaux, 41 ont été perdus de vue dès leur sortie de l'hôpital (à la suite d'un changement d'adresse ou d'un rapatriement dans le pays d'origine) ; les 84 autres ont été suivis pendant 4 à 5 ans.

a)- En considérant l'ensemble des 6 réactions sérologiques faites systématiquement (BW type Desmanche, Kolmer cardiolipine, VDRL, Kline, Rein-Bossak et réaction de Kolmer avec antigène tréponémique de Reiter) :

- pour les 14 syphilis primaires présérologiques, 6 d'entre elles ont eu un crochet de positivité transitoire ;

- pour les 44 syphilis primaires séro-positives, le délai de négativation est en moyenne de 5 mois et n'a pas dépassé 14 mois dans le cas le plus long à se négativer ;

- pour les 26 syphilis secondaires, il est en moyenne de 9 mois et n'a pas dépassé 26 mois dans le cas le plus long à se négativer.

b)- En considérant la seule réaction de Kline :

- sur les 14 syphilis primaires présérologiques, le crochet de positivité se retrouve dans les 6 cas ci-dessus signalés ;

- pour les 44 syphilis primaires séro-positives, le délai de négativation est en moyenne de 4 mois et 3 semaines, et n'a pas dépassé non plus 14 mois dans le cas le plus long à se négativer ;

- pour les 26 syphilis secondaires, il est en moyenne de 8 mois et 2 semaines et n'a pas dépassé 23 mois dans le cas le plus long à se négativer.

c)- Sur les 84 cas de syphilis primo-secondaires, 74 se sont négativés et le sont restés pour les six réactions sérologiques étudiées.

Sur les 10 autres cas :

- deux n'ont eu que des oscillations des réactions les plus sensibles (Kolmer - Reiter et Rein-Bossak), avant négativation définitive.

- Un autre cas est perdu de vue dès la découverte d'une repositivation faible et partielle de la sérologie, ce qui ne permet pas de conclure de manière décisive.

- Les trois cas suivants, après négativation transitoire, ont vu persister une sérologie classique faiblement positive, limitée, il est vrai, aux réactions de Kolmer-Reiter et Rein-Bossak ; les autres réactions restent bien négatives. Dans ces trois cas, le test de Nelson est positif respectivement à 100 %, 65 %, 100 % après un recul égal ou supérieur à 3 ans.

- Les quatre derniers cas sont manifestement des réinfections.

En résumé, ne donnant aucune intolérance digestive avec l'administration simultanée d'ultra-levure, atténuant ou réduisant, lorsqu'elle précède les injections de pénicilline, le nombre des réactions d'Herxheimer fébriles, la spiramycine semble pleinement justifiée dans le traitement des syphilis précoces. En ce qui concerne la négativation de la sérologie, le traitement plurimédicamenteux (pénicilline - bismuth en cures prolongées, succédant à l'administration de spiramycine) donne des délais de négativation satisfaisants.

VU & PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. CORDIER

Le Président de la thèse,

F.P. MERKLEN

B I B L I O G R A P H I E

1- BARBIER (Cl.) - Au sujet de 100 cas de syphilis traités par la spiramycine.- Thèse Paris, 1958, N° 307.

2- BELLANGER (E.J.) - L'auréomycine en vénérologie. Premier bilan thérapeutique dans la syphilis et la maladie de Nicolas-Favre.- Thèse Paris, 1951, N° 450.

3- BOLGERT (M.) - Traitement de la syphilis récente de l'adulte.- Revue du Praticien; 1964, 14, 1837-1844.

4- BOLGERT (M.) et LEVY (G.) - Pénicillinothérapie massive en série unique, précédée de 3 injections de cyanure de mercure, dans la syphilis récente, après un recul de 9 ans et demi.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1957, 64, 31-39.

5- CALAS (E.), BONNET (J.) et FLORENS (A.) - Le problème épidémiologique de la syphilis.- Journées Nationales de Dermatologie et Syphiligraphie, Marseille, Octobre 1964, cité in Presse Méd. 1965, 73, 1055.

6- CARTEAUD (A.J.P.) - Activité des antibiotiques autres que la pénicilline dans la syphilis récente.- Thèse Paris, 1954, n° 824.

7- DANDA (J.) et LOCHOVSKY (J.) - Traitement de la

syphilis récente par le chloramphénicol.- Cékoslovenska Dermatologie, 1960, 35, 270-274, cité in Ann. Derm. Syph. 1964, 91, 235.

8- DARBON (A.) et CROSNIER (R.) - Un an d'expérimentation clinique de la spiramycine en pathologie infectieuse.- Presse Méd. 1955, 63, 681-683.

9- DEGOS (R.) et EBRARD (G.) - Statistiques de syphilis traitées par la pénicilline.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1957, 64, 363-366.

10- DE GRACIANSKY (P.) et GRUPPER (Ch.) - Résultats du traitement de la syphilis primo-secondaire par l'injection unique de pénicilline long retard (A propos de 147 malades).- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1959, 66, 699-708.

11- DUREL (P.) - Un nouvel antibiotique : la spiramycine.- Journées thérapeutiques de Paris, 18 Octobre 1955.

12- GARNIER (G.) - Réactions d'Herxheimer au cours du traitement des syphilis récentes par la pénicilline.- Gazette Méd. France, 1961, 1747-1750.

13- GARNIER (G.) - Les grandes lignes du traitement actuel de la syphilis.- Vie Méd. 1963, 421-28.

14- GREAVES (A.B.) - Traitement de la syphilis récente par l'érythromycine.- Public Health Reports, 1961, 76, 929-931, cité in Ann. Derm. Syph. 1964, 91, 236.

15- GREAVES (A.B.) - Dimethylchlortetracycline in treatment of early syphilis.- Arch. of Derm., 1962, 86, 426-429.

16- HURIEZ (Cl.), DESMONS (F.) et BAELDEN - A propos

de quelques constatations cliniques et expérimentales sur l'emploi de l'érythromycine dans la syphilis.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1954, 61, 308-310.

17 - MAZZINI (M.A.) et BLASI (A.A.)- Treatment of early syphilis with chloromycetin.- Amer. J. Syph. Vener. Dis. 1954, 38, 341-344.

18- MERKLEN (F.P.) - Les antibiotiques dans le traitement de la syphilis en 1955.- Sem. Hôp. Paris, 1955, 2791-2794.

19- MERKLEN (F.P.), MIKOL (Cl.) et RENOUX (M.) - Emploi de la spiramycine dans le début des traitements d'attaque de la syphilis.- Journées nationales de Derm. et Syph., cité in Presse Méd. 1965, 73, 18, 1057.

20- MIKOL (Cl.) - Spécificité de la sérologie de la syphilis et réaction universelle de Kahn.- Thèse Paris, 1955, Nº 598.

21- MONTGOMERY (Ch.) et al.- Erythromycine in the treatment of early syphilis.- Arch. Intern. Med. 1961, 107, 732-795.

22- MOORE (M.B.) et al.- Oral erythromycine in the treatment of early syphilis.- Journ. Invest. Derm., 1962, 38, 285.

23- PERIN (L.), VIEU (J.F.), DUCOURTIOUX (M.) - Résultats éloignés du traitement de la syphilis primo-secondaire par l'auréomycine et le chloramphénicol "per os".- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1954, 61, 37-41.

24- SCHWIMMER (B.) et HENDERSON (N.D.) - La synnématine dans le traitement de la syphilis et de

la gonorrhée.- British Journal Vener. Dis. 1959, 95, 258-259, cité in Ann. Derm. Syph. 1964, 91, 2, 235.

25- SOLANO (F.A.) - La syphilis chez les allergiques à la pénicilline.- Revista Medica de Costa Rica, 1961, 18, 165-176, cité in Ann. Derm. Syph. 1964, 91, 2, 233-234.

26- VISEUX (A.R.A.) - L'oxytétracycline dans la syphilis.- Thèse Paris, 1955, N° 751.

TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION... 7

CHAPITRE I - Modalités de traitement d'attaque des syphilis précoces par la pénicilline. 11

I- Différentes techniques de traitement. 12

1- Pénicilline seule en cures courtes. 12

2- Pénicilline seule en cure prolongée. 13

3- Association pénicilline-bismuth. 14

II- Incidents dus au traitement. 15

CHAPITRE II - Les autres antibiotiques dans le traitement d'attaque des syphilis précoces. 17

I- La chlortétracycline. 17

II- Le chloramphénicol. 19

III- L'oxytétracycline. 21

IV- La tétracycline. 22

V- L'érythromycine. 23

VI- La diméthylchlortétracycline. 26

VII- La bacitracine et la tyrothricine. 27

VIII- La carbomycine. 27

IX- La cathomycine. 27

Page

X- La synnématine B. 28

CHAPITRE III - La spiramycine. 29

I- Historique et études expérimentales. 29

II- Essais cliniques en syphiligraphie. 30

III- Tolérance de la spiramycine en dehors de la syphilis. 32

CHAPITRE IV - Résultats éloignés d'un traitement d'attaque de syphilis primo-secondaires par l'association spiramycine-pénicilline retard - bismuth. 35

I- Schéma thérapeutique. 35

II- Choix des malades. 36

III- Incidents précoces et retardés occasionnés par le traitement. 37

1- Réactions d'Herxheimer. 37

2- Intolérance au traitement par la spiramycine. 40

3- Incidents sous traitement pénicilliné. 41

IV- Modalités d'étude sérologique. 43

1- Etude d'ensemble de la négativation des six réactions sérologiques. 43

2- Etude de la négativation de la réaction de Kline. 45

3- Test de Nelson. 47

4- Les réinfections. 50

5- Repositivation discordante et transitoire de la sérologie. 53

6- Echecs sérologiques. 56

Page

7- Crochet sérologique ou échec sérologique ? 59

CONCLUSION. 61

BIBLIOGRAPHIE. 65